

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Attorney Docket No.: 38005-0178

Applicant: Elisabeth DEFOSSA et al.

Confirmation No.:

Appl. No.: Unassigned

Examiner: Unassigned

Filing Date: July 11, 2003

Art Unit: Unassigned

Title: UREA- AND URETHANE-SUBSTITUTED ACYLUreas, PROCESS
FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE

CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY

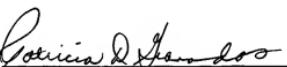
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed. In support of this claim, filed herewith is a certified copy of said original foreign application:

German Patent Application No. 102 31 371.7 filed July 11, 2002

Respectfully submitted,

By 
Patricia D. Granados

Date: July 11, 2003

HELLER EHRMAN WHITE &
MCAULIFFE
1666 K Street, N.W., Suite 300
Washington, DC 20006
Telephone: (202) 912-2000
Facsimile: (202) 912-2020

Attorney for Applicant
Registration No. 33,683
Customer No. 26633


26633

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 31 371.7

Anmeldetag: 11. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe,
Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwen-
dung

IPC: C 07 C 275/48

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 23. Januar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Beschreibung

5 Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate.

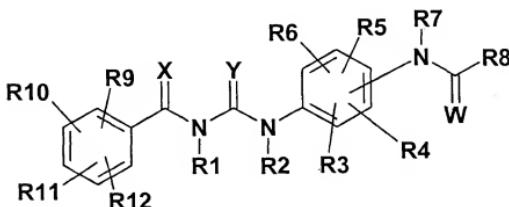
10

In EP 0 221 847 sind strukturähnliche Verbindungen zur Schädlingsbekämpfung beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit 15 denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Die Verbindungen sollen dazu eine merkliche Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

20



worin bedeuten

25 W, X, Y unabhängig von einander O oder S;

R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, O-SO₂-(C₁-

C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

10 R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyen;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkinyl, COOR13 oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

20 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

25

30

14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-
 Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-
 Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-
 Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₁-
 C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und
 Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-
 Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-
 N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können
 und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-
 Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-
 Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder
 CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15),
 C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl
 oder Pyridyl substituiert sein kann;
 COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder
 SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-
 Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15)
 substituiert sein kann;
 oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei
 der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
 N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-
 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl,
 (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei
 Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl
 und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
 können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-

N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R7, X und R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

10

R7 H;

X O;

15

R8 Phenyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

20

W, X, Y O;

R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15)

25

substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R1, R2 H;

5

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-OOC-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 30 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15),

C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl
 oder Pyridyl substituiert sein kann;
 COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder
 SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-
 5 Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15)
 substituiert sein kann;
 oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
 10 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei
 der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo,
 15 N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
 20 R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-
 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl,
 (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei
 Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl
 25 und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein
 können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-
 N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl
 substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl
 substituiert sein kann;
 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze ,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R7, X und
 35 R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R7 H;

X O;

10 R8 Phenyl.

15 5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

10 W, X, Y O;

15 10 R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F oder Cl;

15 13 unabhängig voneinander H oder (C_1 - C_6)-Alkyl;

15 R1, R2 H;

20 15 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, OCF_3 , $COOR_{13}$,
N(R14)(R15), (C_2 - C_6)-Alkenyl, O-(C_1 - C_{10})-Alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl
mehrfaich mit F, $COOR_{13}$ oder CON(R14)(R15) substituiert sein
können;

25 20 R14, R15 (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann;

25 25 oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem
5 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

30 R7 H;

30 R8 N(R18)(R19) oder OR20;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

35 R18, R19 unabhängig voneinander H, (C_1 - C_{10})-Alkyl, (C_2 - C_{10})-Alkenyl, wobei Alkyl
durch $COOR_{13}$, N(R13)₂ oder Phenyl substituiert sein kann, (C_3 - C_7)-
Cycloalkyl oder (C_6 - C_{10})-Aryl, wobei Aryl mehrfaich mit F, Cl, CN, (C_1 - C_6)-Alkyl,
O-(C_1 - C_6)-Alkyl, CO-(C_1 - C_6)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfaich durch

F substituiert sein kann, O-Phenyl, Phenyl, Pyridyl oder COOR13 substituiert sein kann;

5 R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl oder Phenyl, wobei Phenyl mit Cl oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

10 wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R7, X und R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

 H;

X O;

15 R8 Phenyl.

20 Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19 oder R20 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

 25 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel COOR13, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

30 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure,

5 Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol),

10 Diethanolamin, Lysin, oder Ethylen diamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche

15 Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

25 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

5

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten.

Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen

darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, 5 rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und 10 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magen-saftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat,  Polivinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

15 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in 20 einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes 25 Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren 30 zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen

der pulvörmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

- 5 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 10 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.
- 15
- 20 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.
- 25
- 30 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberezymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,

Verbindungen, die die Nahrungsmitteleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,

10 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.

15 71, HMR1586, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

20 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose,

Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in

5 Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-(4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl]-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-aminophthalhydridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-aminophenyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on 15 Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes 20 Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz 25 (WO 00/0109111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-(benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, 30 Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;
siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier;
Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy
5 (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

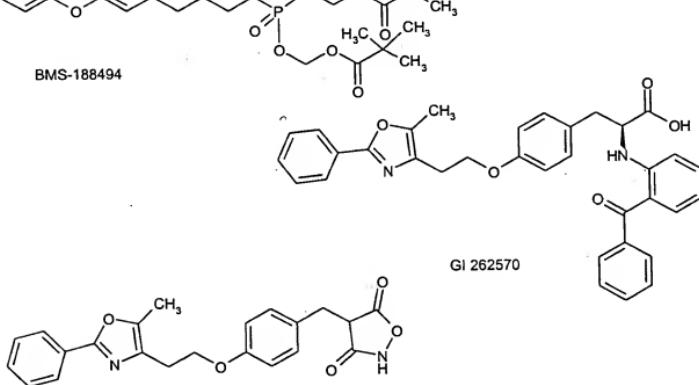
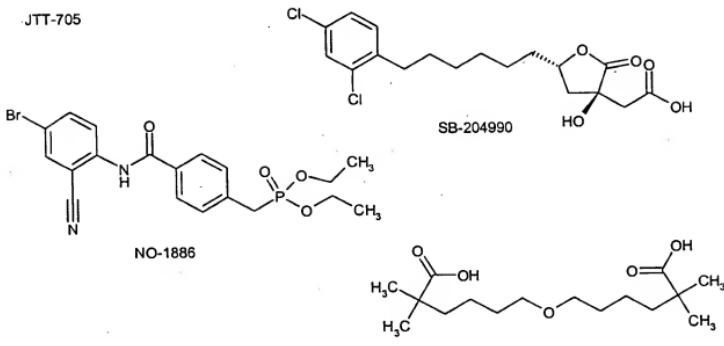
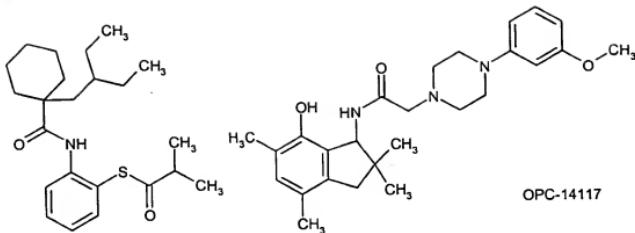
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit

15 Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination
20 mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

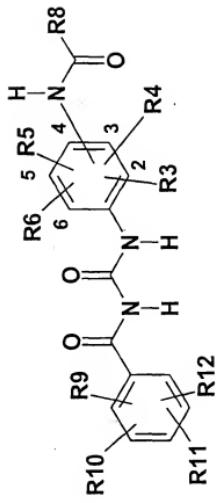
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

25 Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



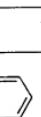
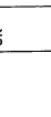
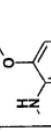
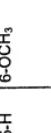
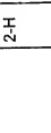
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabelle 1: Beispiele der Formel I



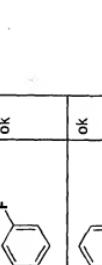
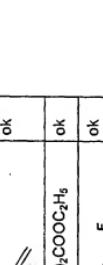
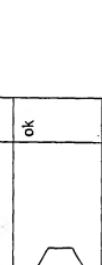
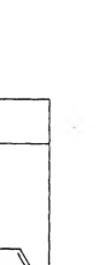
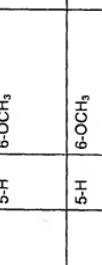
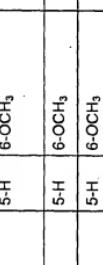
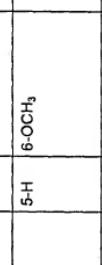
Bsp.	R9, R10, R11, R12	R3	R4	R5	R6	Verkn.	R8	MS*
1	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	NHCH ₃
2	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-COOCH ₂ H ₅	5-H	6-OCH ₃		3	NHCH ₃
3	2-Cl-4-F	2-H	3-COOH	4-H	5-H		6	OCH ₃
4	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCF ₃		3	NHC ₂ H ₅
5	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3	NHC ₂ H ₅
6	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3	NHC ₂ H ₅
7	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3	NHC ₂ H ₅
8	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3	NHC ₂ H ₅
9	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-Cl		3	NHC ₂ H ₅

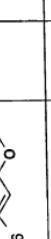
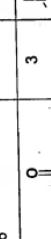
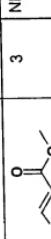
10	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
11	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-COOCH ₂ H ₅	5-H	6-OCH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
12	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	N F ₃ C C ₆ H ₄	ok
13	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	N C ₆ H ₄ COOC ₂ H ₅	ok
14	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	N C ₆ H ₄ CF ₃	ok
15	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	N C ₆ H ₄ O-	ok
16	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	N C ₆ H ₄ O-	ok
17	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	N Cl C ₆ H ₄ Cl	ok
18	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH ₂ COOC ₂ H ₅	ok

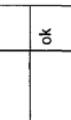
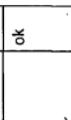
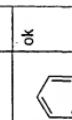
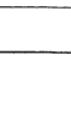
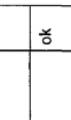
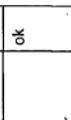
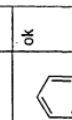
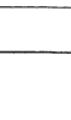
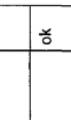
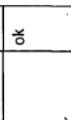
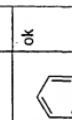
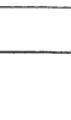
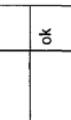
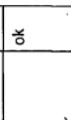
19	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
20	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
21	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
22	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
23	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
24	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
25	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok

26	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	ok
27	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>NH(CH2)3CH3</chem>	ok
28	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	ok
29	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>Nc1ccc(Cc1)cc1</chem>	ok
30	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>NHCH(CH3)2</chem>	ok
31	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>NH(CH2)3CH3</chem>	ok
32	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>Nc1ccc(O)cc1</chem>	ok
33	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>Nc1ccc(Cc1)cc1</chem>	ok
34	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>Nc1ccc(F)cc1</chem>	ok
35	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	<chem>NH(CH2)2CH3</chem>	ok

36	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N COC(=O)CH ₃	ok
37	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N COC(=O)CH ₃	ok
38	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N C(=O)CH ₃	ok
39	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N C(=O)CH ₃	ok
40	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N C(=O)CH ₃	ok
41	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N C(=O)CH ₃	ok
42	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H N C(=O)CH ₃	ok

43	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₄ CH ₃	ok
44	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
45	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
46	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
47	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
48	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	ok
49	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
50	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok
51	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3		ok

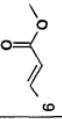
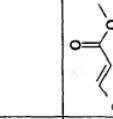
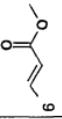
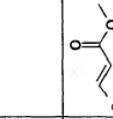
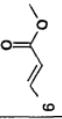
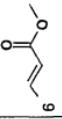
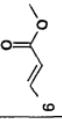
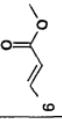
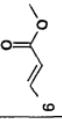
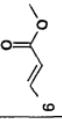
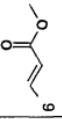
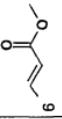
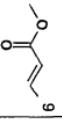
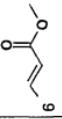
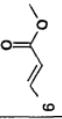
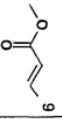
52	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	CN	ok
53	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	H	ok
54	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	H	ok
55	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
56	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
57	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
58	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
59	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NHCH ₂ COOC ₂ H ₅	ok

60	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
61	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
62	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
63	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
64	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
65	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok
66	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		ok

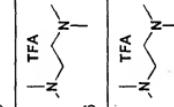
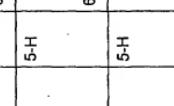
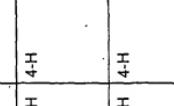
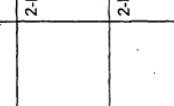
67	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	3	ok
68	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
69	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
70	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
71	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
72	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
73	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
74	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok
75	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	NH(CH ₂) ₅ CH ₃	ok

76	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOCH ₃		ok
77	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOC ₂ H ₅		ok
78	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOCH ₃		ok
79	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOCH ₃		ok
80	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOCH ₃		ok
81	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOCH ₃		ok
82	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3		COOCH ₃		ok

83	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
84	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
85	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
86	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
87	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
88	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	NH(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅
89	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
90	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok
91	2-Cl-4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		6		6		3		3	ok

92	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3		OK
93	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3		OK
94	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCHF ₂		3	OCH ₃	OK
95	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCHF ₂		3	NH ₂ C ₂ H ₅	OK
96	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	O(CH ₂) ₂ C ₂ H ₅	OK
97	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	-O- $\sim\!\!\sim$	OK
98	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	O(CH ₂) ₃ C ₂ H ₅	OK
99	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	OCH ₂ OCH(CH ₃) ₂	OK
100	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	OC ₂ H ₅	OK
101	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	OCH ₂ C≡CCH ₃	OK
102	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	-O- 	OK
103	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	O(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	OK
104	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃		3	O(CH ₂) ₃ C ₂ H ₅	OK
105	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6		3	O(CH ₂) ₂ CH ₃	OK

106	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
107	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
108	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
109	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
110	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
111	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
112	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
113	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
114	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
115	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok
116	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6	3	ok

117	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	3	NH ₃	ok
118	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	3	NH(C ₂ H ₅) ₂	ok
119	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	3	OCH ₃	ok
120	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	3	NHC ₂ H ₅	ok
121	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	OCH ₃	ok
122	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NHC ₂ H ₅	ok
123	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	OCH ₃	ok
124	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H		3	NH(C ₂ H ₅) ₂	ok
125	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	NHCH ₃	ok
126	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHCH ₃	ok
127	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NHCH ₃	ok
128	2,4-Cl ₂	2-H	4-H	5-H	6-OCH ₃	3	NH(C ₂ H ₅) ₂ COOC ₂ H ₅	ok
129	2-Cl4,5-F ₂	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHCH ₃	ok
130	2,4-Cl ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	NHCH ₃	ok
131	2,4-Cl ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	NH(C ₂ H ₅) ₂ NH ₂ x TFA	ok



132	2-Cl4,5-F ₂	2-H	-	5-H	6-OCH ₃	3	ok

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde.



Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein

5 oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropatie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten,

10 Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.



Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

15

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GPa) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen

25 30 gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -

Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 µg Protein/ml verdünnt.

Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 µM mit

- 5 Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 µl dieser Lösung wurden 10 µl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 µg Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 µl
- 10 Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Dueckes et al. (Dueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 %
- 15 Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz
- 20 durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
2	96
3	53
4	89
7	100
13	103
14	70
21	75
26	61
42	55
44	40
65	60
76	73
90	89

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
91	99
92	78
104	66
108	52
110	73
113	83
114	48
121	99
125	74
127	102
130	28
132	97

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der

5 Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des
 Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Sie eignen sich damit insbesonders zur
 Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

10 Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die
 übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:



Experimenteller Teil:

15

Beispiel 1:

1-(3-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-phenyl)-3-methyl-harnstoff

20 a) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat

2-Chlor-4,5-difluorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq. Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b eingesetzt.

25

b) 1-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-3-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-harnstoff

30 4,0 g (23,8 mmol) 2-Methoxy-5-nitroanilin wurden in 10 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und mit 5,2 g (23,8 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat versetzt. Es trat eine leichte Erwärmung auf. Nach 15 Minuten bei Raumtemperatur wurde Diethylether zugegeben und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 6,6 g (79%) des gewünschten Produktes.

c) 1-(5-Amino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-harnstoff

35

2,0 g (5,2 mmol) 1-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-3-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-harnstoff wurden in 20 ml Essigsäureethylester/Methanol-Gemisch bei 70 °C mit 5,8 g (25,9 mmol) Zinndichlorid Hydrat versetzt. Nach 1 Stunde wurden 30 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon zugegeben und weitere 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurde

5 das Reaktionsgemisch basisch gestellt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Die Phasen wurden getrennt. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Hochvakuum eingeengt. Man erhielt 1,2 g (67 %) des gewünschten Produktes.

10 d) 1-[3-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-phenyl]-3-methyl-harnstoff

15 300 mg (1,7 mmol) 1-(5-Amino-2-methoxy-phenyl)-3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-harnstoff wurden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 69 mg (1,7 mmol) Methylisocyanat versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 638 mg (91 %) des gewünschten Produktes.

Beispiel 3:

20 3-[3-(2-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-ureido]-4-methoxycarbonylamino-benzoësäure

a) 2-Chlor-4-fluorbenzoylisocyanat

1,64 g (6 mmol) 2-Chlor-4-fluorbenzamid wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C und unter Stickstoffatmosphäre mit 0,8 ml (9,3 mmol) Oxalylchlorid versetzt und 9 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeengt und ergab 1,17 g (5,8 mmol) des gewünschten Produktes das als Lösung in Dichlormethan (1 mmol in 1,7 ml Lösung) in Stufe b eingesetzt wurde.

25

30 b) 4-Amino-3-[3-(2-chloro-4-fluoro-benzoyl)-ureido]-benzoësäure

150 mg (1 mmol) 3,4-Diaminobenzoësäure wurden in 2 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon gelöst und bei 0 °C mit 1 ml (1,2 mmol) der 2-Chlor-4-fluorbenzoylisocyanat-Dichlormethan-lösung, hergestellt in Stufe a, versetzt. Der entstandene Niederschlag

wurde abgesaugt. Das Rohgemisch (500 mg) wurde mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 98/2 bis 93/7) gereinigt. Man erhielt 80 mg (25 %) des gewünschten Produktes.

5 c) 3-[3-(2-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-ureido]-4-methoxycarbonylamino-benzoësäure
SA-2919
28 mg (0,08 mmol) 4-Amino-3-[3-(2-chloro-4-fluoro-benzoyl)-ureido]-benzoësäure
wurden in 0,5 ml N-Methyl-2-pyrrolidon gelöst und mit 0,02 ml (0,24 mmol) Pyridin
und 0,007 ml Chlorameisensäuremethylester 4 Stunden bei Raumtemperatur
10 gerührt. Man gab Wasser und Essigsäure hinzu und saugte den entstandenen
Niederschlag ab. Man erhielt 18 mg (55 %) des gewünschten Produktes.

Smp: Zersetzung > 400°C

15 Beispiel 54:
3-[2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-
phenyl]-acrylsäuremethylester

20 a) 3-[2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-nitro-phenyl]-acrylsäuremethylester
F-33579-057
4,5 g (20,3 mmol) 3-(2-Amino-4-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester wurden mit 4,41
g (20,3 mmol) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat (Beispiel 1 a) in 50 ml Acetonitril
25 bei 50 °C für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch
eingeengt, der Rückstand mit Diethylether verrührt und der entstandenen Feststoff
abgesaugt. Man erhielt 8,5 g (95 %) des gewünschten Produktes.

30 b) 3-(4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-phenyl)-acrylsäure-
methylester

8,5 g (19,3 mmol) 3-[2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-nitro-phenyl]-
acrylsäuremethylester wurden in 60 ml eines Gemisches von Eisessig und
konzentrierter Salzsäure (10:1) suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Anschließend

wurden 8,85 g (135,3 mmol) Zinkpulver zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde abgekühlt, der Feststoff abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und mit 10 %iger Natriumhydrogenkarbonat Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt. Man erhielt 7,9 g (100 %) des gewünschten Produktes.

5 c) 3-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-ureido]-phenyl]-acrylsäuremethylester

10 100 mg (0,24 mmol) 3-[4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-phenyl]-acrylsäuremethylester wurden in 1 ml Acetonitril gelöst und mit 2-Trifluor-methyl-phenyl-isocyanat versetzt und 14 Stunden bei 60 °C geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und man erhielt 16 mg (11 %) des gewünschten Produktes.

15

Beispiel 110:

(E)-3-[2-[3-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-4-(4-chloro-phenoxy carbonyl-amino)-phenyl]-acrylsäuremethylester

20 100 mg (0,24 mmol) 3-[4-Amino-2-[3-(2-chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-ureido]-phenyl]-acrylsäuremethylester (Beispiel 54 b) wurden in 2 ml Dimethylformamid mit Kaliumkarbonat und Chlorameisensäure-4-chlorphenylester umgesetzt. Nach 4 Stunden wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach präparativer HPLC 25 (Säule: Waters Xterra TMMS C₁₈, 5 µm, 30x100 mm, Laufmittel: A: H₂O + 0,2 % Trifluoressigsäure, B: Acetonitril, Gradient: 2,5 Minuten 90 % A / 10 % B bis 17,5 Minuten 10 % A / 90 % B) erhielt man 12 mg (9 %) des gewünschten Produktes.

30 Beispiel 132:

1-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-3-(6-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-harnstoff

a) N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-acetamide

41,1 g (0,3 mol) 4-Methoxy-2-methyl-phenylamine und 37 g (0,5 mol) Dimethyl-ethylamin wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 35,7 g (0,35 mol) Essigsäure-anhydrid unter Rühren versetzt. Dabei erwärmte sich die Lösung zum Sieden. Man rührte 1 Stunde bei Raumtemperatur und kühlte auf 0 °C ab. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mehrfach mit wenig kaltem Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Man erhielt 40 g (75 %) farblose Kristalle des gewünschten Produktes.

10 b) N-(4-Methoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-acetamide

15 34 g (0,19 mol) N-(4-Methoxy-2-methyl-phenyl)-acetamide wurden bei -10 bis -15 °C in kleinen Portionen zu einer Mischung aus 40 ml Eisessig und 70 ml rauchende Salpetersäure gegeben. Dabei wurde so portioniert, dass die Temperatur nicht über -10 °C anstieg. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Diethylether gewaschen. Man erhielt 22,5 g (53 %) des gewünschten Produktes.

20 c) 2-Acetylamino-5-methoxy-4-nitro-benzoësäure

25 11,2 g (50 mmol) N-(4-Methoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-acetamide und 8,5 g (62,5 mmol) wasserfreies Magnesiumsulfat wurden in 500 ml Wasser suspendiert und auf 85 °C erwärmt. Innerhalb von 30 Minuten wurde eine Lösung aus 21,8 g (138 mmol) Kaliumpermanganat in 250 ml Wasser zugetropft. Man rührte 3 Stunden bei 85 °C und filtrierte das heiße Reaktionsgemisch vom Braunstein ab. Dieser wird dreimal mit jeweils 100 ml Wasser ausgekocht. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nochmals heiß filtriert und im Vakuum auf ca. 150 ml eingeengt. Der Rückstand wurde mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1-2 angesäuert und auf 0 °C abgekühlt. Das entstandene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen, getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt.

30 d) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzoësäure

7,5 g 2-Acetylamino-5-methoxy-4-nitro-benzoesäure (Rohgemisches aus Stufe c) wurden in 50 ml Wasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure für 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Isopropanol = 9/1) gereinigt.

5 Man erhielt 3,1 g (50 %) des gewünschten Produktes.

e) 6-Methoxy-7-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

2,0 g (9,4 mmol) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzoesäure wurden in 20 ml 10 Chloroform und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 20 ml 20 %iger Phosgen Lösung (1,8 M in Toluol) versetzt. Nach 3 Stunden am Rückfluss wurden bei 60 °C erneut 10 ml Phosgen Lösung zugegeben und weitere 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Phosgen wurde abdestilliert und der Rückstand im Vakuum nach mehrmaliger Zugabe von Toluol eingeengt. Man erhielt 2,2 g (100 %) des gewünschten 15 Produktes.

f) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzamide

476 mg (2 mmol) 6-Methoxy-7-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione und 1,5 g (20 mmol) Ammoniumacetat wurden in 20 ml Essigsäure gelöst und 3 Stunden auf 105 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und langsam mit festem Natriumhydrogenkarbonat auf pH 7 gebracht. Die wässrige 20 Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde 25 mit Diethylether verrieben und der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 285 mg (68 %) des gewünschten Produktes.

g) 6-Methoxy-7-nitro-1H-quinazoline-2,4-dione

30 108 mg (0,5 mmol) 2-Amino-5-methoxy-4-nitro-benzamide wurden in 5 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Chloroform gelöst und mit Oxalylchlorid (Lösung in Toluol) versetzt. Man rührte 5 Stunden bei 60 °C und engte anschließend im Vakuum ein. Nach Zugabe von Toluol wurde erneut eingeengt. Man erhielt 120 mg (100 %) des gewünschten Produktes.

h) 7-Amino-6-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione

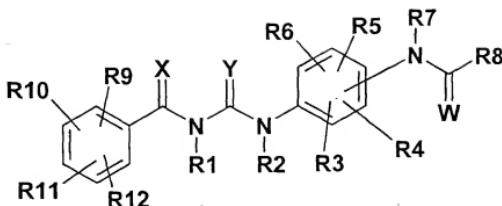
120 mg (0,5 mmol) 6-Methoxy-7-nitro-1H-quinazoline-2,4-dione wurden in einem
5 Gemisch von 5 ml Tetrahydrofuran, 5 ml Methanol und 5 ml Essigsäure
aufgenommen und 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Palladium Katalyse
hydriert. Die Reaktionslösung wurde erwärmt um ausgefallenes Produkt zu lösen und
warm vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt und nach Zugabe von
Toluol erneut eingeengt. Man erhielt 100 mg (100 %) des gewünschten Produktes.

10
i) 1-(2-Chloro-4,5-difluoro-benzoyl)-3-(6-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
15 quinazolin-7-yl)-harnstoff
100 mg (0,53 mmol) 7-Amino-6-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione wurden in 20 ml
Acetonitril und 2 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon suspendiert und mit 200 mg (0,97 mmol)
2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat (Beispiel 1 a) versetzt. Das Reaktionsgemisch
wurde zum Sieden erhitzt, anschließend mit Methanol gequenscht und im Vakuum
eingeengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril verrührt und der entstandene
Niederschlag wurde abfiltriert. Man erhielt 64 mg (30 %) des gewünschten
20 Produktes.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10 W, X, Y unabhängig von einander O oder S;

R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) 15 substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₆-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₆-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, 20 wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

20

R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder 25 (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkinyl, COOR13 oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

10 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14))(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

15 R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

20 oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

25 30

5 R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

10 Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

15 R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

20 R8 N(R18)(R19) oder OR20;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

25 R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15),

C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;
 COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

5

10

oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

15

20

25

R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R7, X und R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R7 H;

X O;

R8 Phenyl.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
5 dass darin bedeuten

W, X, Y O;

R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN,
10 OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₆)-Alkinyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, O-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15)

15 substituiert sein kann, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkenyl, S-(C₁-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), (C₀-C₆)-Alkylen-N(R14)(R15), NH-COR13, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

20 R13 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen;

R1, R2 H;

25 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis

zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

5 R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

10 15 oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

20 25 R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-OCO-(C₁-C₆)-alkyl, CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkenyl-phenyl oder NH₂;

30 Heteroalkyl einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, der bis zu 4 Heteroatome enthalten kann, die N, O oder S entsprechen, wobei der heterocyclische Ring an allen sinnvollen Stellen bis zu dreifach mit F, Cl, Br, CN, Oxo, Phenyl, wobei Phenyl mit COOR13 substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₄)-Alkylen-COOR13, CON(R14)(R15), OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OR13 oder N(R14)(R15) substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₀-C₆)-Alkylen-COOR13;

5 R8 N(R18)(R19) oder OR20;
oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

10 R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkenyl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, (C₆-C₁₀)-Aryl, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können und wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

15 COOR13, CON-(R14)(R15), CO-Heteroalkyl, CO-(C₆-C₁₀)-Aryl oder SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann;

20 oder die Reste R18 und R19 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R16)(R17) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

25

R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkenyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkinyl, wobei
 5 Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₂-C₆)-Alkenyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, CH₃, OCH₃ oder CN substituiert sein können, NH-C(=NR14)-N(R14)(R15), N(R14)(R15), C(=NR14)-N(R14)(R15), COOR13, CON(R14)(R15), O-Phenyl, Phenyl oder Pyridyl
 10 substituiert sein kann, wobei Phenyl mit F, Cl, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

so wie deren physiologisch verträgliche Salze ,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R7, X und
 15 R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

R7 H;

X O;

R8 Phenyl.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch
 25 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

W, X, Y O;

R9, R10, R11, R12 unabhängig von einander H, F oder Cl;

30 R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, Cl, OCF₃, COOR13, N(R14)(R15), (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl mehrfach mit F, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein können;

5

R14, R15 (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit N(R13)₂ substituiert sein kann;

oder die Reste R14 und R15 mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einem 5gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden;

10

R7 H;

R8 N(R18)(R19) oder OR20;

oder R8 und R4 bilden gemeinsam die Gruppe -NH-CO-;

15

R18, R19 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, wobei Alkyl durch COOR13, N(R13)₂ oder Phenyl substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl mehrfach mit F, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F substituiert sein kann, O-Phenyl, Phenyl, Pyridyl oder COOR13 substituiert sein kann;

20

R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl oder Phenyl, wobei Phenyl mit Cl oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze,

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste R7, X und R8 gleichzeitig die folgenden Bedeutungen besitzen:

30

R7 H;

X O;

R8 Phenyl.

5 4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

10 6. Arzneimittel, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten,

15 15 PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe,

20 20 Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-

25 25 Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder

30 30 TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

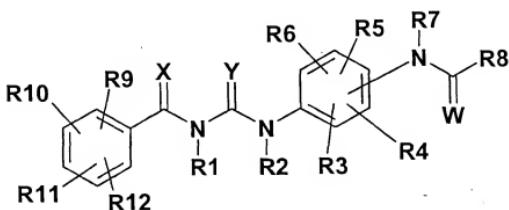
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Zusammenfassung

Hamstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe, Verfahren zu deren Herstellung s und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Harnstoff- und Urethan-substituierte Acylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate.

10 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



15 worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.